

Szakmai zárójelentés

A neurogliaform sejtek elektromos szinapszisaik különlegességei

Kutatási tervünknek megfelelően kutatócsoportunk feltérképezte a neurogliaform sejtek elektromos szinaptikus kapcsolatait patkány agykérgi neuronhálózatokban. Azt találtuk, hogy a neurogliaform sejtek a nemcsak egymással alakítanak ki elektromos szinapsziseket, hanem több GABAerg interneuron populációval is elektromos szinaptikus összeköttetésben vannak. E megfigyelés alapján a neurogliaform sejtek egyedülálló pozícióban vannak az agykérgi hálózatokban, mert a többi gátló idegsejt típus csak saját populációján belül alakít ki elektromos szinapsziseket. Így a neurogliaform sejtek központi szerepet játszanak az elektromos szinapszisekkel kialakított hálózatok kapcsolásában.

Közlemény: Simon, A., Oláh, S., Molnár, G., Szabadics, J. and Tamás, G. (2005) Gap-junctional coupling between neurogliaform cells and various interneuron types in the neocortex. *Journal of Neuroscience* 25, 6278-85.

A neurogliaform sejtek posztzinaptikus hatásmechanizmusa

A szinaptikus receptorokon keresztül kialakuló fázikus és az extraszinaptikus receptorokat működésbe hozó tonikus gátlás jelenti a GABAA receptor közvetített gátlás két fő formáját az agykéregben. Korábbi eredmények szerint létezik egy átmeneti forma tonikus és a fázikus gátlás között, de ennek az úgynevezett lassú GABAA hatásnak az eredete nem ismert. Tanítványommal nemzetközi együttműködés keretében fejlesztettük tovább korábbi eredményeinket és kimutattuk, hogy a lassú GABAA válaszokra az agykéregben a neurogliaform sejtek specializálódnak (Szabadics et al. 2007, PNAS). A neurogliaform sejtek egyetlen akciós potenciálja elegendő a lassú GABAA válaszok kialakítására, amelyek a következő igen szokatlan tulajdonságokkal rendelkeznek: rendkívül lassú kinetika, regulálhatóság GABA transzporterekkel, alacsony GABA koncentráció és a transzmitter diffúziója a szinaptikus résen kívülre. Az eredmények a GABAerg kommunikáció egyedi formáját tárják fel, amelyre egy különleges preszinaptikus sejttypus specializálódott. Mivel a csoport korábbi eredményei szerint a neurogliaform sejtek érik el a leghatékonyabban az agykéregben a lassú gátlást okozó GABAB receptorokat, úgy tűnik, hogy ez a sejttypus több szempontból is különleges jelentőségű az agykérgi hálózatok működésében.

Közlemény: Szabadics, J., Tamás, G. and Soltész, I. (2007). Different transmitter transients underlie presynaptic cell type specificity of GABAA,slow and GABAA,fast. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 14831-14836.

Az emberi agykéreg sejtjei közti szinapszisek első vizsgálata

Az emberi agy azonosított neuronjai közti kapcsolatok vizsgálatára ezidáig nem volt példa az irodalomban. Munkatársaimmal adaptáltuk az agyszeleteken végzett szimultán többszörös patch clamp technikát felnőtt, emberi agykéregből származó minták vizsgálatára. Direkt módszerekkel bizonyítottuk, hogy az emberi agykéregben is működnek elektromos szinapszisek: kimutattuk, hogy az emberi neurogliaform sejtek egymással homológ, más interneuron típusokkal pedig heterológ elektromos szinapsziseket alakítanak ki (Oláh et al. 2007). Kimutattuk továbbá, hogy az emberi neurogliaform sejtek, a patkányban leírtakhoz hasonlóan a posztzinaptikus sejteken lassú, GABAA és GABAB receptorokon át működő gátlást alakítanak ki.

Közlemény: Oláh, S., Komlósi, G., Szabadics, J., Varga, C., Toth, E., Barzó, P. and Tamás, G. (2007). Output of neurogliaform cells to various neuron types in the human and rat cerebral cortex. *Frontiers in Neural Circuits* 1, article 4. <http://www.frontiersin.org/neuralcircuits/paper/10.3389/neuro.04/004.2007/>

Az idegi információfeldolgozás elemi lépéseinek új kísérletes vizsgálati lehetőségei: elektrofiziológiával és immuncitokémiával kombinált kétfoton képalkotás

Az idegtudományban a kísérleteink megkezdéséig még sohasem alkalmaztak ugyanazon probléma vizsgálatára nagyfelbontású immuncitokémiai és elektrofiziológiai módszerekkel kombinált kétfoton képalkotást. Munkacsoportunknak a Kísérletes Orvostudományi Kutatóintézet kutatóival együttműködve sikerült az új módszerkombináció megvalósítása és az eredmények publikálása egy kiemelkedő jelentőségű folyóiratban (Lőrincz et al. 2007, PNAS). Az új eredmények egyrészt eddig ismeretlen mechanizmust tárnak fel az idegsejteken belüli jelátvitelben kiemelt szerepet játszó kalcium ionok térbeli eloszlását meghatározó folyamatokban, másrészt a kalciumeloszlást a neurogliaform sejtek végződési területén a dendrittűskéken és azok szomszédságában vizsgálják. A posztzinaptikus funkció szabályozásában a kalcium eloszlása a dendritek különféle kompartmentjeiben kulcsfontosságú. A kalcium térszelektív eloszlása biztosítja ugyanis a szinapszisek és a szinaptikus plaszticitás szelektív szabályozását. Több mechanizmus ismert a kalcium idegsejtekből történő

eltávolítására, de a dendritikus kalcium-kompartimentalizációban az eltávolító mechanizmusok szerepe nem ismert. Először alkalmaztuk a nagyfelbontású immuncitokémiát kétfoton mikroszkópiával kombinációban a kalciumeltávolítás vizsgálatára. Kísérleteinkben egy $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélő (NCX1) molekula hatását vizsgáltuk CA1 piramis-sejtekben (Lőrincz et al. 2007, PNAS). Az NCX1 sűrűség hétszer akkora volt a dendrittörzseken, mint a dendrittűskéken. Ezen eredményeket alátámasztva kétfoton képalkotással azt találtuk, hogy a szinaptikusan aktivált kalciumválaszok NCX blokkolás alatt elsősorban a dendrittörzseken változtak meg. Az NCX molekulák dendrittörzsekre lokalizált hatása eddig ismeretlen módon szabályozza a dendrittörzsek és a dendrittűskék közti kalciumdinamikát. Mivel az NCX eloszlás nem függött a szómától való távolságtól, ezért a serkentő bemenetektől független szabályozást tesz lehetővé. Az NCX eloszlás e tekintetben jelentősen különbözik a korábban talált AMPA receptor és hiperpolarizáció aktivált csatorna eloszlástól, ahol a távolság és bemenetfüggő szabályzás fontos szerepet játszik.

Közlemény: Lőrincz, A., Rozsa, B., Katona, G., Vizi, E. S. and Tamás, G. (2007). Differential distribution of NCX1 contributes to spine-dendrite compartmentalization in CA1 pyramidal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 1033-8.

A kandeláber (axo-axonikus) sejtek szerepe az agykéregben

A neurogliaform sejtekkel kapcsolatos vizsgálataink egyik oldalága vezetett a kandeláber sejtekkel foglalkozó munkánkhöz. A kandeláber sejtek morfológiai jegyei ugyanis az elektrofiziológiai vizsgálataink során alkalmazott differenciál interferencia kontraszt módszerrel igen hasonlóak a neurogliaform sejtek jellemzőihez, emiatt több kandeláber sejt kimenetét sikerült eleinte akaratunkon kívül megvizsgálni. Az eredmények analízise viszont új irányba terelte munkánkat, amely során egy komplex kvantitatív immuncitokémiai, többszörös szimultán elektrofiziológiai és celluláris neuroanatómiai kísérletsorozattal kimutattuk, hogy a kandeláber sejtek, amelyeket a leghatékonyabb gátló sejtnek hittek az agykéregben, a ma ismert leghatékonyabb serkentő sejtek lehetnek. Eredményeink szerint a kandeláber sejtek szinaptikus célterületén, az axon iniciális szegmentumán lényegesen kevesebb kálium-klorid kicserélő molekula (KCC2) fordul elő, mint a sejttesten. Mivel a hiperpolarizáló GABA-erg válaszok feltétele az agykérgi sejtekben a KCC2 előfordulása, perforált patch clamp kísérletekben megvizsgáltuk az axonra érkező GABA-erg bemenetek fordulási potenciálját és azt találtuk, hogy az hiperpolarizáltabb, mint a sejttestre érkező bemenetek esetén. Végül kimutattuk, hogy az axonra a kandeláber sejtek felől érkező depolarizáló GABA-erg bemenetek képesek a poszt-szinaptikus piramis-sejteket tüzelésre bírni, ami a hálózatban további eseményeket indíthat el. Eredményeinket az egyik legkiemelkedőbb természettudományi folyóirat közölte.

Közlemény: Szabadics, J., Varga, C., Molnár, G., Oláh, S., Barzó, P. and Tamás, G. (2006) Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in microcircuits of the cerebral cortex. *Science* 311, 233-235.

A kandeláber sejtekkel kapcsolatos összefoglaló közlemények a pályázat futamideje alatt:

Tamás, G. (2006). Lighting the Fire in Cortical Microcircuits: Exciting Role for Chandelier Cells. *Science* (online edition), <http://www.sciencemag.org/feature/data/prizes/eppendorff/2006/Tamas.dtl>

Howard, A., Tamás, G. and Soltesz, I. (2005) Lighting the chandelier: new vistas for axo-axonic cells. *Trends in Neurosciences* 28, 310-316.